

マスコミを通して非科学的な療育が宣伝されることも続いており、その情報に障害児を抱える家族が踊らされるということも希ならず生じる。一例のみ取り上げれば、水銀キレート療法である(Hviid et al., 2003)。これはその後、疫学的に無意味と考えられることが報告され終焉したが、早期幼児期における有効性に関して、科学的検証が行われたわけではない。

この状況は言い換えれば、基本的な療育のスタンダードが明らかにされていないということになる。経験的には、ことさら特殊な治療を行わなくとも、早期療育に従事することによって自然経過に大きな修正が加えられたことを示唆する幾つかの evidence は提示されている(杉山、1996)。しかし、何が有効なのか、どこに効果があるのかは依然として不明である。

われわれは、幾つかの特徴的な療育を行っている地域の早期療育の現場の協力を得て、早期幼児の療育の前方向視的な検討を行った。

2. 対象と方法

全国の4つのグループを選出した。それぞれ特徴を持っている(表1)。横浜市中部療育センター(以下横浜)は、伝統的にTEACCHプログラムの強い影響を受けており、保育そのものにも構造化の考え方が取り入れられている。広島市西部子ども療育センター(広島)は複数のグループがあり、それぞれ幾らか異なった療育が展開されているが、近年PECS (picture exchange communication system)の積極的な取り入れがなされ、PECSを用いたトレーニングが実施されている点が大きな特徴である。大府市おひさま(愛知)は、いわゆる普通の保育が行われている。同じ愛知県の蟹江市においても同質の療育が実施されており、5名ほど、蟹江市のデータが含まれている。一方、つみきの会(つみき)は、応用行動分析(ABA)

を基盤とした療育を推進しており、このグループの特徴は、当会療育スタッフによる週1回の家庭訪問と、代表による月1回の親講習会を行っており、さらに指導の補完として、インターネットによる個別相談を行っているなど、他のグループとは全く異なった形を取っている。

表1 対象となったグループ

施設	頻度	保育形態
横浜市中部療育センター(横浜)	週1回	設定保育(構造化)
広島市西部子ども療育センター(広島)	週1回(複数あり)	設定保育(PECS)
大府市おひさま(愛知)	週1-5回	設定保育
つみきの会(つみき)	特に制限なし	インターネットでの相談(ABA)

この4つのグループで療育を受けた児童について療育に参加した直後と、約1年間療育を受けた後について、次の尺度を取った。

- ・新版K式：全体の発達状況のチェック。
- ・KIDS 乳幼児発達検査：同上。
- ・CBCL 児童行動評価尺度：問題行動のチェック。
- ・PARS 自閉症評価尺度：自閉症症状のチェック。
- ・GHQ 精神健康調査票：親の精神保健のチェック。

それぞれの事前(Before; B)、事後(After; A)の評価を得られたのは、表2に示す計50名である。

ここで広汎性発達障害(PDD)と、非広汎性発達障害(非PDD)と分けているが、横浜の非PDD6名は全員が事前PARSの値は14点以上(14点、15点、20点、25点、28点、32点が各1名ずつ)であり、また愛知の非PDDは事前PARSは全員12点以上(12点1名、19点2名、35点1名)といずれもカットオフ値を超えており、比較的重度の知的障害において自閉症の併存率が非常に高いことを考慮すれば、非PDDといってもPDDに類似した状況を

多かれ少なかれ有しているグループと考えられる。

表2 対象の全体像

施設	PDD	非PDD	男児	女児	事前DQ (K式)	SD
横浜	7	6	13	0	66.8	16.8
広島	13	0	6	7	72.1	18.1
愛知	8	4	8	4	67.9	17.2
つみき	12	0	8	4	55.8	9.7

事前の新版K式による全DQは分散分析ではつみきのみ幾らか低い、10%水準の有意傾向であり、大きなばらつきは認められない ($f(3)=2.35, p=0.086$)。

事前の平均月齢 33.1(±6.2)ヶ月(18~47ヶ月)、事後の平均月齢 43.4(±5.9)ヶ月(30~58ヶ月)と3歳前という非常に早期のグループである。愛知グループの月齢が若干高いが各グループの有意差は無い($f(3)=2.18, p=0.103$)。

3. 結果

1) 全体の变化

事前、事後の変化に関する全体の結果を表3、表4に示す。新版K式の全DQ、運動、認知は有意差はなく、言語のみ高い有意差で伸びが認められた。またCBCLの総点(T得点)もまた有意な改善が認められた。一方、PARSの現在点は、10%水準の有意傾向で改善が認められたが、回顧点はむしろ点数が有意傾向の増加という所見が認められた。

さらにGHQの変化は、社会的活動障害において有意傾向の増加とむしろ悪化が認められた。GHQにおける精神保健レベルにおいて陽性と判定される者の数は、事前において身体的症状4名、不安と不眠8名、社会的活動障害2名、うつ傾向0名、事後において、身体的症状6名、不安と不眠5名、社会的活動障害4名、うつ傾向1名であった。事前と事後と同一の養育者が同じ傾向を示す傾向は見ら

れず、また一人の養育者が複数の問題を呈する傾向は、事前、事後とも4名に見られたが、それぞれ一貫性はなく、事前事後で同一の精神保健の不良傾向を示す養育者は皆無であった。

表3 全体の結果 1

項目	平均	SD	t値	p値
K式全DQ(B)	65.5	2.4	1.90	0.66
K式全DQ(A)	67.9	3.6		
K式運動DQ(B)	77.6	4.0	0.78	0.444
K式運動DQ(A)	75.6	3.3		
K式認知DQ(B)	66.5	2.7	1.32	0.195
K式認知DQ(A)	68.3	3.7		
K式言語DQ(B)	54.8	3	4.64	<0.001
K式言語DQ(A)	64.6	4.5		
キッズ全DQ(B)	61.9	3.6	1.31	0.197
キッズ全DQ(A)	65.4	3.1		
CBCL総点(B)	53.7	3.0	2.56	0.014
CBCL総点(A)	49.9	3.1		
CBCL総T値(B)	60.9	1.6	2.59	0.013
CBCL総T値(A)	58.9	1.7		

表4 全体の結果 2

項目	平均	SD	t値	p値
PARS回顧点(B)	25.0	1.4	2.01	0.052
PARS回顧点(A)	27.6	1.3		
PARS現在点(B)	22.1	1.1	1.81	0.078
PARS現在点(A)	20.5	1.2		
GHQ身体(B)	2.7	0.3	0.88	0.381
GHQ身体(A)	3.0	0.3		
GHQ不安(B)	3.1	0.3	0.08	0.939
GHQ不安(A)	3.2	0.3		
GHQ活動(B)	1.1	0.3	1.80	0.079
GHQ活動(A)	1.7	0.3		
GHQうつ(B)	0.4	0.1	0.13	0.900
GHQうつ(A)	0.4	0.2		

表5 KIDSの変化(全体)

項目	平均	SD	t値	p値
キッズ運動DQ(B)	80.6	28.4	2.09	0.042
キッズ運動DQ(A)	76.1	24.4		
キッズ操作DQ(B)	66.2	24.3	0.39	0.702
キッズ操作DQ(A)	68.0	30.3		
キッズ理解DQ(B)	66.3	37.4	2.27	0.028
キッズ理解DQ(A)	77.1	32.7		
キッズ表出DQ(B)	55.3	36.0	2.08	0.022
キッズ表出DQ(A)	63.9	32.3		
キッズ概念DQ(B)	73.1	35.5	0.16	0.878
キッズ概念DQ(A)	73.1	27.0		
キッズ対子どもDQ(B)	59.1	21.0	1.00	0.325
キッズ対子どもDQ(A)	56.9	23.0		
キッズ対成人DQ(B)	58.3	35.2	1.51	0.137
キッズ対成人DQ(A)	64.9	27.5		
キッズ疑DQ(B)	81.0	25.1	2.47	0.018
キッズ疑DQ(A)	74.9	20.2		
キッズ食事DQ(B)	51.5	22.2	0.06	0.952
キッズ食事DQ(A)	51.5	18.3		

興味深いのはKIDSの変化(表5)である。DQが上がったものと下がったものがあり、有意に上がったものとしては、理解、表出、であるが、運動、疑において、有意な減少が認められた。この意味については考察で検討する。

2) 知的能力別の検討

先行研究において、高機能群よりも非高機能群の方が早期療育における変化を早期に得

られにくいのではないかとこの所見が提示されてきた為、新版K式による事前全DQによって対象を3群に分けた。DQ50未満を低機能群(n=10)、DQ50以上70未満を中機能群(n=20)、DQ70以上を高機能群(n=20)とした。それぞれで、有意傾向以上の変化を認めたものを表6に示す。低機能群と中機能群においてKIDSの全DQが、中機能群においてK式の運動DQが、高機能群においてK式の言語DQがそれぞれ有意に伸びている。PARSの回顧点は、高機能群において有意差が認められるが、点数の有意な増加という結果になっている。それぞれの数が少ないということもあるが、それにしても群における明確な差があったとは言えず、知的に低い群において有意に変化が見られないという仮説は棄却される結果になった。

表6 能力別で有意差を示した項目

DQ群	項目	平均	SD	t値	p値
低機能	キッズ全DQ(B)	39.2	10.4	2.56	0.031
	キッズ全DQ(A)	42.7	11.7		
中機能	K式運動DQ(B)	67.5	16.6	2.48	0.028
	K式運動DQ(A)	73.1	17.5		
	キッズ全DQ(B)	39.2	10.4	2.56	0.031
	キッズ全DQ(A)	42.7	11.7		
高機能	K式言語DQ(B)	67.4	18	3.33	0.009
	K式言語DQ(A)	85.2	14.5		
	PARS回顧点(B)	20.1	6.3	2.87	0.017
	PARS回顧点(A)	23.7	6.9		

3) グループ別の比較

それぞれのグループ別の、変化を表7から表10に示す。有意差、有意傾向が認められた項目を太字にしている。

横浜において、どの項目も有意差は認められなかった。K式において、全ての項目において平均点が下がっているが、事後のデータがとれた者が著しく少ない(3名)為、起きた現象であり、統計学的な有意差はない。ちなみに、事後にビネー式検査を実施した者が7存在し、その平均IQは81.6±9.6であった。非常に乱暴なやり方であるが、3名の全DQと7名のIQを足して平均を求めると71.1となる。それ以外の項目は全体として変化が認め

られない。

表7 横浜の結果

項目	平均	SD	t値	p値
K式全DQ(B)	66.8	16.8	0.67	0.58
K式全DQ(A)	46.7	2.5		
K式運動DQ(B)	95.2	38.4	0.71	0.55
K式運動DQ(A)	80	17.3		
K式認知DQ(B)	66.7	18	0.9	0.464
K式認知DQ(A)	47.7	4.2		
K式言語DQ(B)	56.4	21.6	0.12	0.919
K式言語DQ(A)	25.3	4.9		
キッズ全DQ(B)	69.1	41.1	0.15	0.882
キッズ全DQ(A)	70	27.5		
CBCL総点(B)	53	24.7	0.49	0.631
CBCL総点(A)	54.6	23.3		
CBCL総T値(B)	60.9	12.5	0.42	0.682
CBCL総T値(A)	61.5	12		
PARS回顧点(B)				
PARS回顧点(A)	28.7	9.2		
PARS現在点(B)	25.8	6.2	0.04	0.969
PARS現在点(A)	25.5	8.3		

広島は、K式の認知DQと言語DQで5%水準の有意差が示されたが、言語DQは向上であるが認知DQは減少である。またPARS回顧点も5%水準の有意な増加である。

表8 広島の結果

項目	平均	SD	t値	p値
K式全DQ(B)	73.1	18.1	0.85	0.416
K式全DQ(A)	70.1	20.3		
K式運動DQ(B)	76	20.1	1.1	0.3
K式運動DQ(A)	80.4	19.2		
K式認知DQ(B)	75.8	21	2.22	0.049
K式認知DQ(A)	70.8	22.8		
K式言語DQ(B)	53.0	17.3	2.61	0.024
K式言語DQ(A)	67.2	23		
キッズ全DQ(B)	65.8	19.4	0.46	0.654
キッズ全DQ(A)	67.5	19.1		
CBCL総点(B)	49.9	22.9	1.41	0.184
CBCL総点(A)	43.9	24.8		
CBCL総T値(B)	58.9	12.0	1.56	0.141
CBCL総T値(A)	55.2	13		
PARS回顧点(B)	21.2	9	2.82	0.017
PARS回顧点(A)	22.8	9.1		
PARS現在点(B)	18.8	9.6	0.4	0.7
PARS現在点(A)	19.5	10.3		

表9 愛知の結果

項目	平均	SD	t値	p値
K式全DQ(B)	67.8	18.2	0.85	0.434
K式全DQ(A)	70.7	14.9		
K式運動DQ(B)	75.7	23.6	1.3	0.264
K式運動DQ(A)	68.2	19.8		
K式認知DQ(B)	67.8	18.2	0.58	0.585
K式認知DQ(A)	71.8	14.9		
K式言語DQ(B)	63.2	25.1	1.91	0.115
K式言語DQ(A)	70	17.7		
キッズ全DQ(B)	58.5	15.6	0.5	0.630
キッズ全DQ(A)	62.7	13.6		
CBCL総点(B)	45.5	17.2	2.07	0.076
CBCL総点(A)	43	17.7		
CBCL総T値(B)	56.5	8.5	2.02	0.078
CBCL総T値(A)	55.3	9.5		
PARS回顧点(B)	25.2	8.2	0.81	0.443
PARS回顧点(A)	25.3	6.6		
PARS現在点(B)	21.7	7.3	2.04	0.076
PARS現在点(A)	17.9	5.6		

愛知の結果は、CBCL総点(T得点)、およびPARSの現在点においていずれも10%水準の有意傾向である改善が示された。ちなみに愛知において、事前にK式にも乗れない児童

が2名ほど存在した。

つみきの結果はほぼ全ての結果で、有意差もしくは有意傾向が示された。K式全DQ、K式言語DQ、CBCL総点(T得点)、PARS現在点で5%水準の有意な改善が認められ、K式運動DQ、K式認知DQ、KIDS全DQにおいて10%水準の改善が認められた。PARS回顧点も5%水準の有意差が示されたが、こちらは増加であった。

表10 つみきの結果

項目	平均	SD	t値	p値
K式全DQ(B)	55.8	9.7	2.31	0.042
K式全DQ(A)	69.4	26.5		
K式運動DQ(B)	64.6	1.7	2.16	0.056
K式運動DQ(A)	72.3	20.7		
K式認知DQ(B)	55.9	10.5	1.94	0.079
K式認知DQ(A)	68.9	25.8		
K式言語DQ(B)	47.8	18.4	3.92	0.002
K式言語DQ(A)	69.2	31.4		
キッズ全DQ(B)	52.5	17.2	1.83	0.095
キッズ全DQ(A)	60.3	23.2		
CBCL総点(B)	66.5	15.4	2.47	0.031
CBCL総点(A)	56.3	19.9		
CBCL総T値(B)	67.3	8.9	2.2	0.05
CBCL総T値(A)	62.7	10.2		
PARS回顧点(B)	29.0	6.1	3.94	0.002
PARS回顧点(A)	33	5.1		
PARS現在点(B)	21.8	4.3	2.47	0.031
PARS現在点(A)	18.5	5.5		

KIDSおよびGHQで有意差が示された項目を表11に示した。横浜におけるKIDSの操作DQ、愛知、つみきにおけるKIDS理解において10%水準の有意傾向の改善が示された。また広島GHQ社会的活動障害において、5%水準の有意な悪化が示された。

4. 考察

1) 全体的な結果について

この前方向視的調査研究の全体の結果としては、2-3歳台という幼児期早期において、早期療育の成果がそれほど顕著に認められないというネガティブデータに近いのではないかと考えられる。

その理由として、以前から指摘されてきた様に、今回の調査対象の中核である自閉症圏の発達障害において、特徴的な症状が出揃うのは3歳台以後であり、われわれの調査対象の児童の中に、症状の顕在化途中である者が多く含まれていたという可能性がある(Charman et al., 2003)。しかし、有意差が

示されたものもあり、言語能力やCBCLに示される問題行動等については、早期において療育の効果が既に示され、PARSに示される自閉症症状も改善を示した。

表11 キッズとGHQで有意差のあった項目

施設	項目	平均	SD	t値	p値
横浜	キッズ操作(B)	68.6	38.2	2.02	0.066
	キッズ操作(A)	80.6	44.6		
広島	GHQ活動(B)	0.8	1.6	2.55	0.029
	GHQ活動(A)	2.0	1.9		
愛知	キッズ理解(B)	62.8	30.9	2.13	0.066
	キッズ理解(A)	75.6	33.5		
つみき	キッズ理解(B)	56	34.1	2.06	0.065
	キッズ理解(A)	73.1	33.5		

PARS回顧点の有意な悪化は、このグループの中に、いわゆる折れ線発症の児童が含まれていることを反映していると考えられる。一方、1つの要因はPARSそのものの中に存在する。例えば言葉が無い状態から言葉が出たときに、自閉症症状特有の言葉の症状が陽性となるため、PARSの点数がむしろ上がるということが起きるからである。しかしこの2つの要因だけでこの変化を説明するのは困難である。恐らく、自閉症の示す様々な症状について、既に存在していたのにもかかわらず事前の段階において養育者はそれと気付いていなかった。そして1年間の療育を経て、実は既にそれらの症状があったことに気付いたということも十分にあり得ることである。この早期においては、発達障害の症状そのものについての認知が十分になされていないため、それを学ぶこと自体が非常に大きな意義を持つことを示唆するものである。

KIDSの運動や躰で全体として有意に悪化した理由を考察してみると、3歳台課題の中に、例えば運動では複合的な運動や、躰ではトイレトレーニングなどの比較的難しい問題が含まれてくる。このことが、DQの悪化の1つの要因ではないかと考えられる。個々の児童によって大きなばらつきがあることは疑いない。

2) グループ間の差を巡って

一方、グループにおいては顕著な差が認められた。つみきの会において、ほぼ全ての調査項目において、有意な成果が認められた一方、横浜においては有意な成果が見られなかった。広島は言語において有意な改善があり、一方愛知は、問題行動の軽減と、自閉症尺度の有意な改善が示された。結果のところでは触れたように、例えば横浜グループにおける有意な変化が認められなかった理由の1つは、事前、事後の資料が、きちんと取られていなかったことによる。だが一方で、こういった事態を避けるために、あらかじめKIDSなど他のデータの採取が行われており、そちらのデータでも有意な差は認められていないのである。

第一に示唆されるのは、この早期の年代において、集団での関わりよりもむしろ、個別のカリキュラムを用意することの有用性である。その点では、PECSを中心とする広島グループにおいても、認知や言語の有意な改善が認められた。

しかしこれを単直に、この年齢における集団療育の意義は乏しいとすることは危険である。児童を集団の中で処遇を行う意味は、実は子どもの療育への成果それ自体よりも、家族が、他の家族の子どもを見る機会が得られること、また他の家族と交流し共に支え合う基盤を作る事が出来る点に大きな意義があると考えられるからである。

ちなみにつみきの会で、一般的な早期療育を併用している児童はわずかに3名であり、一般的な療育プラスつみきの会の個別指導という児童は少数であった。

第二に考えられるのは、頻度の問題である。つみきグループは、個別訪問があるとは言え親が療育者となるモデルである。愛知グループは週に数回以上のグループ親子療育が行われている。また広島におけるPECSも療育の場以外に、家庭での働きかけが実践されること

が前提となっている。もちろん、横浜グループにおいても、療育の場における母親教室をはじめとする親へのサポートは行われているが、療育センターがカバーする地域の人口差もあって、週1回の療育が基本になっている。この点において、介入の密度が異なったという可能性がある。

第三に、つみきの会は、個別訪問とインターネットを利用したコンサルテーションということから、これらの受け入れが可能である養育者に当然ながら絞られている。ただしつみきグループでも、PARSの回顧点の有意な悪化が認められている。

広島グループにおいて、言語の有意な伸びがあったことは興味深い。この年齢においてもPECSがコミュニケーションの向上に有用である事が証明されたといつて良いのではないかと思う。

また愛知グループは、問題行動やPARSの改善が認められた。このグループはいわゆる普通の保育を母子通園の形で行っている。認知面の著しい伸びは認められないが、確かな社会性の向上がなされたことは興味深い。

3) GHQの変化

早期療育に参加した中で、陽性者の数は事前が14名(28%)に対して事後が16名(32%)と若干の増加は認められたが統計学的には有意差は示されなかった。事前と事後と何らかの項目で両方とも陽性であった者は2名に過ぎず、事前において陽性者の大多数は改善を示し、また事後において陽性者の大半は事前では陽性ではなかった。広島グループにおいて唯一、社会的活動障害の点数が有意に悪化を示したが、その理由は良く分からない。それにしても、約3割に精神保健の不良な養育者が居ることを考慮することは必要であろう。

5, 結語

どうやら幼児期早期において最も有効なの

は親への介入であるようだ。またその働きかけを通して、養育者を支えることこそが、早期療育の大きな目的であると考えられる。本研究は、初めての前方向視的検討である。そこに大きな意義があるが、早期療育の本当の効果は、5歳台のコミュニケーションが飛躍ところまでフォローアップせずに判定は出来ない。今回の結果は、あくまでも中間報告に過ぎないと考えられる。

文献

Charman T, Baird G.: Practitioner review: Diagnosis of autism spectrum disorder in 2- and 3-year-old children. *J Child Psychol Psychiatry*, 43(3):289-305, 2003.

Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. : Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 290(13): 1763-6, 2003.

杉山登志郎：乳幼児健診と早期療育。乳幼児医学・心理学研究、5、1-18、1996。

杉山登志郎：発達障害の豊かな世界。日本評論社、2000。

2007-2009年業績

単著

・杉山登志郎：子ども虐待という第四の発達障害。学研、2007。

・杉山登志郎：発達障害の子どもたち。講談社現代新書、2007。

・杉山登志郎：そだちの臨床—発達精神病理学の新天地。日本評論社、2009。

編著

・小野次朗・榊原洋一・杉山登志郎編著：教育現場における障害のある子どもへの指導と実践。朱鷺書房、2008。

・杉山登志郎、小倉正義、岡南：ギフテッド：特別支援教育のもう一つの可能性。学研、2009。

・杉山登志郎編：講座 子どもの診療科。講

談社 2009。

単行本

・杉山登志郎：病気が直接もたらす精神的影響。精神的な影響を持つ治療。奥山眞紀子編：病気を抱えた子どもと家族の心のケア。日本小児医事出版社、p40-47、2007。

・杉山登志郎：子ども虐待と発達障害—第4の発達障害。日本発達障害福祉連盟編：発達障害白書 2008。日本文化科学社、47-49、2007。

・杉山登志郎・服部麻子：子ども虐待。森則夫、中村和彦編：子どもの精神医学。金芳堂、pp212-230、2008。

・杉山登志郎：発達障害の診断。宮本信也、田中康夫、齋藤万比古編：発達障害とその周辺の問題。中山書店、pp144-154、2008

・浦野葉子・杉山登志郎：破壊的行動障害。本間博彰、小野善郎、齋藤万比古編：子ども虐待と関連する精神障害。中山書店、pp138-154。2008

・杉山登志郎：発達段階からみた児童精神疾患。牛島定信、村瀬嘉代子、中根晃編：子どもと思春期の精神医学。金剛出版、pp624-630。2008。

論文

・Okada K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suda S, Suzuki K, Sugihara G, Matsuzaki H, Sugiyama T, Kawai M, Minabe Y, Takei N, Mori N. : Decreased serum levels of transforming growth factor-beta1 in patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 31, 187-190, 2007.

・Suzuki K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suda S, Sugihara G, Matsuzaki H, Sugiyama T, Kawai M, Minabe Y, Takei N, Mori N. : Decreased serum levels of epidermal growth factor in adult subjects

- with high-functioning autism. *Biol Psychiatry*. 62, 267-269, 2007.
- ・ Nishimura, K., Nakamura, K., Anitha, A., Yamada, K., Tsujii, M., Iwayama, Y., Hattori, E., Yoyota, T., Takei, N., Kawai M., Selome. Y., Tsuchiya, K., Sugihara, G., Suda, S., Ouchi, Y., Sugiyama, T., Yoshikawa, T., Mori, N. : Genetic analyses of brain-derived neurotrophic factor(BDNF) gene in autism. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 356, 200-206, 2007.
 - ・ Miyahara, M., Bray A., Tsujii, M., Sugiyama, T.: Reaction time of facial affect recognition in Asperger's disorder for cartoon real, static and moving faces. *Child Psychiatry Hum Dev*. 38, 121-134, 2007.
 - ・ Sugihara G, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suzuki K, Suda S, Matsuzaki H, Kawai M, Minabe Y, Yagi A, Takei N, Sugiyama T, Mori N. : Decreased serum levels of hepatocyte growth factor in male adults with high-functioning autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 31:412-415, 2007.
 - ・ Marui T, Funatogawa I, Koishi S, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Nanba E, Nishida H, Sugiyama T, Kasai K, Watanabe K, Kano Y, Kato N, Sasaki T. : Tachykinin 1 (TAC1) gene SNPs and haplotypes with autism: a case-control study. *Brain Dev*. 29, 510-513, 2007
 - ・ Marui T, Koishi S, Funatogawa I, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Ishijima M, Nanba E, Nishida H, Sugiyama T, Kasai K, Watanabe K, Kano Y, Kato N, Sasaki T. : No association between the neuronal pentraxin II gene polymorphism and autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 31, 940-943, 2007.
 - ・ Toyoda T, Nakamura K, Yamada K, Thanseem I, Anitha A, Suda S, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Miyachi T, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Kawai M, Sekine Y, Tsuchiya K, Sugihara G, Ouchi Y, Sugiyama T, Takei N, Yoshikawa T, Mori N. : SNP analyses of growth factor genes EGF, TGFbeta-1, and HGF reveal haplotypic association of EGF with autism. *Biochem Biophys Res Commun*. 360, 715-720, 2007.
 - ・ 浅井朋子、杉山登志郎、小石誠二、東誠、並木典子：高機能広汎性発達障害の不適応行動に影響を及ぼす要因についての検討：小児の精神と神経, 47, 77-87. 2007.
 - ・ 杉山登志郎、海野千畝子：性的虐待の治療に関する研究1：男性の性的虐待の臨床的特徴に関する研究. 小児の精神と神経, 47, 263-272, 2007,
 - ・ 海野千畝子、杉山登志郎：性的虐待の治療に関する研究2：児童養護施設の施設内性的虐待への対応. 小児の精神と神経, 47, 273-279, 2007.
 - ・ 杉山登志郎：アスペルガー症候群の現状. 日本臨牀, 65, 401-406. 2007
 - ・ 海野千畝子、杉山登志郎：被虐待児への包括的ケア. 母子保健情報, 55, 79-83, 2007.
 - ・ 杉山登志郎：アスペルガー症候群の診断学的妥当性は、どこまで確立されているのか?. 精神医学, 49, 578-580, 2007.
 - ・ , 杉山登志郎：高機能広汎性発達障害と子ども虐待. 日本小児科学会雑誌, 111, 839-846, 2007.
 - ・ 杉山登志郎、海野千畝子：子ども虐待による解離性障害への治療. 精神療法 33, 157-163, 2007.
 - ・ 杉山登志郎：ライフサイクルと発達障害. 臨床心理学, 7, 355-360, 2007.

- ・杉山登志郎：絡み合う子ども虐待と発達障害。里親と子ども、2、26-32、2007。
- ・杉山登志郎：虐待を受けた子どもへの精神医学的治療。里親と子ども、2、92-98、2007。
- ・杉山登志郎：非言語性学習障害再考 学習障害概念の再検討をめぐって。教育と医学、55(12)、4-8、2007。
- ・浅井朋子、杉山登志郎：臨床的特徴とその対応 対人・協調運動・感覚障害：日本臨床、65、453-457、2007。
- ・栗山貴久子、杉山登志郎：広汎性発達障害(自閉症)：現代医学、55、317-320、2007。
- ・Tsuchiya K., Matsumoto K., Miyachi T., Tsuji M., Nakamura K., Takagi S., Kawai M., Yagi A., Iwaki K., Suda S., Sugihara G., Iwata Y., Matsuzaki H., Sekine Y., Suzuki K., Sugiyama T., Mori N., Takei N., Paternal age at birth and high-functioning autistic-spectrum disorder in offspring. The British Journal of Psychiatry. 193, 316-321. 2008.
- ・Iwata Y, Tsuchiya KJ, Mikawa S, Nakamura K, Takai Y, Suda S, Sekine Y, Suzuki K, Kawai M, Sugihara G, Matsuzaki H, Hashimoto K, Tsujii M, Sugiyama T, Takei N, Mori N. Serum levels of P-selectin in men with high-functioning autism. *Br J Psychiatry*. 193, 338-339, 2008.
- ・Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Suda S, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Kawai M, Sekine Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Ouchi Y, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N.: Genetic and expression analyses reveal elevated expression of syntaxin 1A (STX1A) in high functioning autism. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11, 1073-1084, 2008.
- ・Anitha A, Nakamura K, Yamada K, Suda S, Thanseem I, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Miyachi T, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Kawai M, Sekine Y, Tsuchiya K, Sugihara G, Ouchi Y, Sugiyama T, Koizumi K, Higashida H, Takei N, Yoshikawa T, Mori, N.: Genetic analyses of roundabout (ROBO) axon guidance receptors in autism. *American Journal of Medical Genetics. Parts B Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1019-1027, 2008.
- ・内田志保, 杉山登志郎：高機能広汎性発達障害の児童青年に認められた併存症としての強迫性障害に関する検討。小児の精神と神経 48, 49-58, 2008.
- ・安達潤(北海道教育大学 旭川校), 行廣隆次, 井上雅彦, 辻井正次, 栗田広, 市川宏伸, 神尾陽子, 内山登紀夫, 杉山登志郎：広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度(PARS)短縮版の信頼性・妥当性についての検討。精神医学, 50, 431-438, 2008.
- ・杉山登志郎：高機能広汎性発達障害の精神病理。精神科治療学, 23, 183-190, 2008.
- ・杉山登志郎：性的虐待のトラウマの特徴：トラウマティック・ストレス, 6, 5-14, . 2008.
- ・内田志保、杉山登志郎：司法児童・青年精神医学－発達障害と非行－、最新精神医学、13, 141-149、2008。
- ・杉山登志郎：子ども虐待へのEMDRによる治療 2－親への治療－。こころの臨床、27, 289-292、2008。
- ・杉山登志郎：成人期のアスペルガー症候群。精神医学、50, 653-659
- ・杉山登志郎：Asperger 症候群の周辺。児童青年精神医学とその近接領域、49, 243-258, 2008。
- ・杉山登志郎：高機能広汎性発達障害の歴史と展望：高機能広汎性発達障害その1。小児の

- 精神と神経, 48, 327-336, 2008.
- ・杉山登志郎：子どものトラウマと発達障害. 発達障害研究, 30, 111-120, 2008.
 - ・杉山登志郎：子どもの現在とこれから. そだちの科学 10, 2-8. 2008.
 - ・杉山登志郎：広汎性発達障害とトラウマ. そだちの科学 11, 21-26, 2008
 - ・ Marui T, Funatogawa I, Koishi S, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Nanba E, Nishida H, Sugiyama T, Kasai K, Watanabe K, Kano Y, Kato N.: Association of the neuronal cell adhesion molecule (NRCAM) gene variants with autism. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12, 1-10, 2009.
 - ・ Marui T, Funatogawa I, Koishi S, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Jinde S, Nishida H, Sugiyama T, Kasai K, Watanabe K, Kano Y, Kato N. : Association between autism and variants in the wntless-type MMTV integration site family member 2 (WNT2) gene. *Int J Neuropsychopharmacol.* 9, 1-7,2009.
 - ・ Kawakubo Y, Kuwabara H, Watanabe K, Minowa M, Someya T, Minowa I, Kono T, Nishida H, Sugiyama T, Kato N, Kasai K : Impaired prefrontal hemodynamic maturation in autism and unaffected siblings. *PLoS One.* 4, e6881, 2009
 - ・ Suzuki K, Nishimura K, Sugihara G, Nakamura K, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Isoda H, Sakahara H, Sugiyama T, Tsujii M, Takei N, Mori N. : Metabolite alterations in the hippocampus of high-functioning adult subjects with autism. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1-6, 2009.
 - ・杉山登志郎：子ども虐待への包括的ケア：医療機関を核とした子どもと親への治療. 子どもの虐待とネグレクト, 11, 6-18, 2009.
 - ・杉山登志郎：成人の発達障害. そだちの科学 13, 2-13, 2009.
 - ・杉山登志郎：子ども虐待. 児童青年精神医学とその近接領域, 50, 161-173, 2009.
 - ・浦野葉子, 杉山登志郎：反抗挑戦性障害、行為障害. 小児内科, 41, 797-800, 2009.
 - ・杉山登志郎：児童養護施設における施設内性被害の現状と課題. 子どもの虐待とネグレクト, 11, 172-181, 2009.
 - ・ Kajizuka M, Miyachi T, Matsuzaki H, Iwata K, Shinmura C, Suzuki K, Suda S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Sugiyama T, Takei N, Mori N. : Serum levels of platelet-derived growth factor BB homodimers are increased in male children with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010, 34, 2010.
 - ・ Nakamura K, Sekine Y, Ouchi Y, Tsujii M, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Suda S, Sugiyama T, Takei N, Mori N : Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Arch Gen Psychiatry.* 67, 59-68, 2010.
 - ・森本武士, 杉山登志郎：自閉性障害：小児期から成人期への臨床経過とその経年的なマネジメント. 日本臨床, 68, 87-91, 2010.

（主任研究者 奥山真紀子）

分担研究報告書

発達障害に対する他覚的診断法の開発

分担研究者 加我 牧子 国立精神・神経センター精神保健研究所長

研究要旨：発達障害では中枢神経系の病態が想定されているが、実際の診断において障害・症状の基盤となる脳活動や行動の特徴を定量化できる手法が生かされる機会は少ない。そこで本研究では、種々の行動学的・神経生理学的指標を用いて発達障害児の行動・脳活動を定量化し、発達障害の他覚的診断・評価法につながる所見を特定することを目的とした。持続遂行課題（CPT）の新規解析法を応用することでAD/HDの新しい行動学的指標を抽出し、同じ課題を施行中の脳波を用いて反応抑制機能に関連する事象関連電位（ERP）の解析を行い、AD/HDに特異的な脳活動の異常を抽出した。さらに、近赤外線分光鏡（NIRS）を用いて、メチルフェニデート徐放錠投与前後の治療効果に関連した脳血流動態の解析を行い、多動・衝動性に対する治療効果が良好な群に特徴的な脳血流変化を見出した。これらの所見からAD/HDを含む発達障害の診断・評価における補助的ツールとして有用である可能性が示された。

A. 研究目的

発達障害には中枢神経系における病態が想定されているが、その全容は明らかにされていないため、その診断は行動特徴を基にした操作的な診断基準（DSM-IV や ICD-10）を用いて行われている¹⁾。注意欠如/多動性障害（AD/HD）は多動・衝動性、不注意が主要な症状と考えられているが、診察の対象となる児童の呈するこれらの症状（行動特徴）が「発達段階に相応しない」かどうかでAD/HDとしての診断基準を満たすかどうかが決まる。このため、本来の適切な診断のためには、その児の行動特徴が定型発達児の行動からみて明らかに異常といえるのか、定量的な比較検討が必要となる。しかし、実際には児の行動を定量的に

分析するような課題・手法は限られている。

コミュニケーションの障害・社会性の障害・常同行動などを主な特徴とする広汎性発達障害（PDD）を持つ小児の多くがAD/HD症状を呈していることが報告されるなど²⁾³⁾、本来併記診断が禁じられているこの2つの診断カテゴリーの特性がオーバーラップして認められることが少なくないという事実のため、発達障害の臨床診断はより複雑なものとなっている。

なかでも、薬物療法の対象になるAD/HD特性に関連した行動学的・神経生理学的指標を開発することは、発達障害の診療に新しく実用的な他覚的ツールを提供することにつながる。AD/HDの中核的な病態の一部に抑制機能の障害⁴⁾が関わっていることは

コンセンサスが得られており、反応抑制機能にかかわる行動学的・神経生理学的指標の基礎的検討が進んでいるため、反応抑制機能の異常を抽出する課題・手法についての信頼性も高い。本研究では、行動学的指標（持続遂行課題：CPT）、神経生理学的指標（事象関連電位：ERP）、脳血流反応（近赤外線分光鏡：NIRS）など複数の手法を駆使してAD/HDの診断・評価のマーカーになりうるパラメーターを抽出することが目的となる。

CPTの解析で、AD/HD児を対象にした先行研究としては様々なタイプの課題条件を用いたものが報告されているが⁵⁾、その課題単独でAD/HDの診断が行えるわけではない。Smidらの基礎的な検討⁶⁾により、CPTにおける反応傾向 response tendency が直前の試行により影響されることが報告されているため、本研究では標的刺激・非標的刺激それぞれに対する課題成績を直前の試行の種類によって異なる試行タイプに分類した上で解析を行った。

ERPの解析では、非標的刺激呈示時に出現するN200成分・P300成分について、これまで検討されることのなかった直前の試行による影響を抽出するため、CPT解析と同様の試行タイプに分類して脳波を加算することで、それぞれの試行タイプに特異的な脳活動の変化を抽出することを試みた。非標的刺激呈示時のN200・P300成分の機能的な解釈には議論があり、まだ十分な結論が出ていない⁷⁾ため、この新しい解析法によってなんらかの機能的な示唆が得られる可能性があると考えられる。

また、最近ADHDの注意機能・反応抑制機能に関連したNIRS研究が散見されるよう

になっているが、2chモデルのNIRSを用いた研究⁸⁾⁹⁾では、前頭領域のうち限定的な計測部位における血流解析を行い、メチルフェニデート投与後に前頭部のTotalヘモグロビン濃度が上昇することなどが報告されている。最近、Negoroらは24チャンネルのNIRS機器を用いてストループ課題施行中の前頭前野の脳血流を解析し、特にAD/HD児の両側の外側前頭前野において定型発達児よりもOxy-Hb（酸素化ヘモグロビン）濃度賦活が乏しいことを報告した¹⁰⁾。

健常成人を対象としてCPT課題を用いたNIRS研究としては、水谷ら¹¹⁾がマルチチャンネルでありながら、装着の簡便な小型のNIRS機器を用いて下前頭領域に相当する部位のCPT課題施行中の血流変化を解析し、抑制機能の動員が必要な課題条件にて酸素化ヘモグロビン濃度が上昇することを報告した。

本研究のNIRS解析では、水谷らと同じ機種 of NIRS 機器を用いて研究を進め、定型発達児とAD/HD児の前頭葉における脳血流賦活の差異について検討する。さらに、MPH投与による臨床効果の評価法の開発を視野に入れ、MPH投与下においてもNIRSにより脳血流反応を測定・解析することで、臨床効果の予後を反映する脳血流変化を同定することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

（持続遂行課題）

国立精神・神経センター病院小児神経科を受診し、注意欠陥/多動性障害（AD/HD）と診断された小児35名（男児31名、女児4名、平均年齢9歳10ヶ月±2歳4ヶ月）、

広汎性発達障害と診断された小児 10 名（男児 9 名、女児 1 名、平均年齢 10 才 4 ヶ月 ± 2 歳 7 ヶ月）および通常学級に通学する定型発達児 33 名（男児 20 名、女児 13 名、平均年齢 10 才 0 ヶ月 ± 2 歳 7 ヶ月）を対象とした。あきらかな神経学的異常所見を呈していた者はなく、てんかんのある小児は含まれていない。

（事象関連電位）

国立精神・神経センター病院小児神経科・児童精神科を受診し、注意欠陥/多動性障害（AD/HD）と診断された小児 12 名（男児 10 名、女児 2 名、平均年齢 11 歳 6 ヶ月 ± 1 歳 3 ヶ月：混合型 5 名、不注意優勢型 7 名）、広汎性発達障害（PDD：自閉性障害またはアスペルガー障害）と診断された小児 8 名（男児 8 名、女児 0 名、平均年齢 11 才 0 ヶ月 ± 1 歳 1 ヶ月）、および通常学級に在籍する定型発達児 12 名（男児 10 名、女児 2 名、平均年齢 11 才 1 ヶ月 ± 1 歳 5 ヶ月）を対象とした。あきらかな神経学的異常所見を呈していた者はなく、てんかん・知的障害を持つ小児は含まれていない。AD/HD 症状は SNAP-IV スケール¹²⁾を用いて、PDD 症状は PARS（広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度）を用いて評価した。

（近赤外線スペクトロスコピー：定型発達児と AD/HD 児の比較）

国立精神・神経センター病院小児神経科を受診し、注意欠陥/多動性障害（AD/HD）と診断された小児 20 名（男児 15 名、女児 5 名、平均年齢 9 歳 11 ヶ月 ± 2 歳 0 ヶ月：混合型 12 名、不注意優勢型 8 名）、および通常学級に在籍する定型発達児 20 名（男児 12 名、女児 8 名、平均年齢 10 才 1 ヶ月 ± 1 歳 11 ヶ月）を対象とした。

（近赤外線スペクトロスコピー：MPH 投与前後の比較）

島田療育センター小児科・児童精神科を受診し、注意欠陥/多動性障害（AD/HD）と診断された小児 20 名を対象とした。臨床的判断に基づいてメチルフェニデート徐放錠（MPH：18mg）が投与され、投与前・投与 2 週間後（内服後 5-8 時間）に近赤外線スペクトロスコピー測定を施行した。

同様に、投与前後に評価した SNAP-IV スケール（多動・衝動性尺度）の改善度上位 10 名を good-responder 群（男児 8 名、女児 2 名、平均年齢 9 才 6 ヶ月 ± 1 歳 8 ヶ月）、下位 10 名を non-responder 群（男児 7 名、女児 3 名、平均年齢 9 才 9 ヶ月 ± 1 歳 8 ヶ月）とした。あきらかな神経学的異常所見を呈していた者はなく、てんかん・知的障害を持つ小児は含まれていない。

2. 持続遂行課題（CPT）

視覚課題として NoruPro Light Systems 社製の新規 CPT 課題「もぐら一ず」を採用した。17 インチの CRT を用いて視覚刺激を提示した。10cm×10cm のもぐら画像（標的刺激：サングラスをかけたもぐら、非標的刺激：サングラスをかけないもぐら）が 4 分割（右上、右下、左上、左下）された画面上にランダムに提示した。刺激提示時間は 500msec、刺激間隔は 750msec ~ 1250msec、標的刺激出現率は 50%とした。検査時間は 10 分。（1）反応時間、（2）反応時間のばらつき、（3）見逃しエラー率、（4）お手つきエラー率が自動的に記録された。刺激の種類が直前の試行の刺激と同じ種類である場合（標的-標的または非標的-非標的）を「繰り返し試行」、異なる種類

の刺激が続いた場合（標的-非標的または非標的-標的）を「スイッチ試行」という試行タイプとして分類した。得られた行動データは‘診断’、‘試行タイプ’の2要因による mixed-ANOVA を用いて統計学的検定を行った。

3. 事象関連電位 (ERP)

CPT 解析の課題と同じものを視覚刺激に用いた。検査時間は5分。眼球運動を極力固定するため、視覚刺激はモニターの中央にのみ提示した。直前の試行と同じ刺激が連続して呈示された試行を‘繰り返し試行’、異なる刺激が呈示された試行を‘スイッチ試行’とし、得られた行動データは診断グループ (AD/HD 群、PDD 群、定型発達群) 間で一元配置 ANOVA を用いて統計学的検定を行った。診断グループの主効果を認めた行動データについては、対応のない t 検定をもちいて post hoc 解析を行った。

国際 10-20 法に基づいた 19ch Cap 電極 (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2, Fz, Cz, Pz) を用い、耳朵を基準電極として脳波を測定した。脳波データは 250Hz のサンプリングレイトで取り込み、バンドパスフィルターは 0.5-50Hz とした。視覚刺激提示前 100msec ~ 提示後 1000msec の脳波を切り取って標的刺激（繰り返し試行、スイッチ試行）、非標的刺激（繰り返し試行、スイッチ試行）の試行タイプ別に 20 回分を加算平均した。

加算平均して得られた波形の刺激提示前 100msec ~ 提示後 600msec までを解析対象とした。刺激提示後 200-400msec の陰性成分を N200 と命名し、その潜時、振幅を記録した。得られた N200 潜時・振幅のうち、9

電極 (F3, F4, C3, C4, P3, P4, Fz, Cz, Pz) における N200 振幅については‘診断’、‘試行タイプ’の2要因による mixed-ANOVA を用いて各電極ごと、各刺激タイプごと（標的刺激・非標的刺激）に統計学的検定を行った。主効果・交互作用を認めた場合、被験者間比較は対応のない t 検定を、被験者内比較は対応のある t 検定を用いて下位検定を行った。

4. 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)

視覚課題としては ERP 研究と同じ CPT 課題を用いたが、標的刺激提示率の異なる 2 つの検査条件を設定したこと（50%条件、100%条件）と各検査条件の検査時間が 2 分と短くなっていることが ERP 研究の視覚課題と異なる点である。

NIRS 機器としては、2 波長 (730nm・850nm) 16ch の解析が可能な cognoscope (Near Infrared Monitoring, Inc. 米国製) を用いた。この装置では、発光された近赤外線光が受光プローブで捉えられ、得られた反射光量について修正 Lambert Beer 則に基づいて算出された Oxy-Hb 濃度と Deoxy-Hb 濃度が 344msec 毎に記録される。この NIRS 機器のプローブ (15cm×3.5cm) の中心を国際 10-20 法の Fpz に合わせて前額部に装着して上記の視覚課題施行中の脳血流測定を行った。2 つの課題開始前には 15 秒間の安静時間を設けており、この間の Oxy-Hb、Deoxy-Hb 濃度値の平均値を課題中全体のデータから差し引くことで baseline correction を行っている。課題終了後には 30 秒間の安静時間を設けた。

得られた脳血流データは、Hiraki らが小

児のNIRS先行研究¹³⁾にてSignal/Noise比を高めるため行った解析法の一部を採用した。つまり、前額部を4分割した領域ごと（左外側：LL, 左内側：LM, 右内側：RM, 右外側RL）に4chずつのデータを平均し、得られたデータを解析した。また、課題時間を30秒ごとに4分割し（0-30秒, 30-60秒, 60-90秒, 90-120秒）、各時間区分における血流データを平均したものをプロットした。

定型発達児とAD/HD児の比較では、得られた脳血流データのうちOxy-Hb濃度を解析対象とし、mixed-ANOVA design（診断×課題条件×領域×課題時間）を用いて統計学的解析を行った。主効果・交互作用を認めた場合、被験者間比較は対応のないt検定を、被験者内比較は対応のあるt検定を用いて下位検定を行った。

MPH投与前後の比較では、得られた脳血流データのうちOxy-Hb濃度を解析対象として、各検査条件（50%条件, 100%条件）別、各時間区分（0-30秒, 30-60秒, 60-90秒, 90-120秒）別にmixed-ANOVA design（MPH内服×多動改善効果）を用いて統計学的解析を行った。主効果・交互作用を認めた場合、被験者間比較は対応のないt検定を、被験者内比較は対応のあるt検定を用いて下位検定を行った。

（倫理面の配慮）

被験者本人と保護者に対して検査の内容についての十分な説明を行い、同意を得た。本研究・検査については国立精神・神経センター倫理委員会および島田療育センター倫理委員会の承認を得た。

C. 結果

1. 持続遂行課題（CPT）

被験者全員がCPT課題を遂行することができた。統計学的検定の結果、お手つきエラー率に対してのみ‘診断’×‘試行タイプ’の交互作用が認められ（ $F(2, 75)=4.0$, $p=0.02$ ）、お手つきエラー率に対する試行タイプ（繰り返し試行、スイッチ試行）の影響は診断グループ（AD/HD群、PDD群、定型発達群）によって異なることが示された。AD/HD群では定型発達群に比していずれの試行タイプにおいてもお手つきエラー率（%）が有意に高かったが（繰り返し試行：AD/HD群 vs 定型発達群；11.0 vs 4.4, $p=0.0008$, スイッチ試行：AD/HD群 vs 定型発達群；25.9 vs 11.8, $p=0.0002$ ）、PDD群では繰り返し試行でのみお手つきエラー率（%）が定型発達群より有意に高く（繰り返し試行：PDD群 vs 定型発達群；10.4 vs 4.4, $p=0.04$ ）、スイッチ試行でのお手つきエラー率（%）は定型発達群との有意差はなかった（図1）。反応時間、反応時間のばらつき、見逃しエラー率については‘診断’×‘試行タイプ’の交互作用が認められなかった。

2. 事象関連電位（ERP）

被験者全員がCPT課題を遂行することができた。行動データの統計学的検定の結果、お手つきエラー率（スイッチ試行）に対して診断の主効果 [$F(2, 29)=3.386$, $p<0.05$] を認め、PDD群は3群間で最もお手つきエラー率が小さかった他は課題成績において診断の主効果を認めなかった。また、AD/HD群とPDD群間のWISC-IIIスコア、SNAP-IVスコアに有意差を認めなかった。

N200振幅に対するmixed-ANOVAの結果、

非標的刺激呈示時の6つの電極において‘診断’×‘試行タイプ’の交互作用を認めた (C3[F(2, 29)=6.1, p<0.01], Cz[F(2, 29)=8.5, p<0.01], C4[F(2, 29)=4.3, p<0.05], P3[F(2, 29)=4.9, p<0.05], Pz[F(2, 29)=11.1, p<0.001], P4[F(2, 29)=5.2, p<0.05])。試行タイプ別に診断の効果を比較したところ、繰り返し試行においては診断群間の差を認めなかったが、スイッチ試行においてはAD/HD群は6つの電極全てにおいて定型発達群およびPDD群よりも有意にN200振幅の減衰を認め、PDD群と定型発達群はほぼ同等のN200振幅を呈していた(図2・図3)。

3. 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) (定型発達児とAD/HD児の比較)

Oxy-Hbの比較ではmixed-ANOVA designにより、‘診断’の主効果を認めた。これは、ベースライン区間から課題中にかけてのOxy-Hb濃度上昇が、AD/HD群で乏しいことを示している。また、‘課題条件’の主効果を認めた。これは全体を通して、NoGo条件におけるOxy-Hb濃度上昇が著しく、Go条件ではめだたないことを示している。さらに、‘診断×課題条件’の交互作用が認められた。これは、定型発達群においてOxy-Hbの濃度上昇がGo条件に比べてNoGo条件において著明に高まっているのに対し、AD/HD群では課題条件間における血流変化が乏しいことを示している。また、これらの血流反応は4つの領域間で比較しても、有意差を認めなかった。

(MPH投与前後の比較)

被験者全員がCPT課題を遂行することができた。臨床データの統計学的検討の結果、

被験者の年齢、WISC-IIIスコア(VIQ/PIQ/FIQ)、MPH投与前のSNAP-IVスコアについて群間の有意差を認めなかった。

行動データの統計学的検討の結果、good-responder群の50%条件施行時の反応時間のばらつき(msec:スイッチ試行)がMPH投与前に比してMPH投与2週間後で有意に改善していた(p<0.01)。

脳血流データの統計学的検討の結果、50%条件施行時にはgood-responder群のRM、LM領域において‘MPH内服’×‘多動改善効果’の交互作用を認め(RM・30-60秒[F(1, 18)=11.4, p<0.01], LM・30-60秒[F(1, 18)=20.4, p<0.001], LM・60-90秒[F(1, 18)=9.6, p<0.01])、これらの領域・時間区分においてMPH投与前に比してMPH投与2週間後での有意なOxy-Hb濃度上昇を認めた(RM・30-60秒:p<0.01, LM・30-60秒:p<0.001, LM・60-90秒:p<0.001)。poor-responder群においてはこのような変化を認めなかった(図4)。

100%条件施行時には、poor-responder群のLM領域において‘MPH内服’×‘多動改善効果’の交互作用を認め(LM・0-30秒[F(1, 18)=11.4, p<0.01])、MPH投与前に比してMPH投与2週間後での有意なOxy-Hb濃度低下を認めた(p<0.05)。

D. 考察

持続遂行課題(CPT)を用いた研究では、AD/HD群、PDD群それぞれのお手つきエラー率の変化に特徴的な所見を認めた。直前の試行の影響に着目した新規解析法を採用したことで、スイッチ試行における反応抑制がAD/HD群において著しく障害されていることが明らかとなった。

事象関連電位 (ERP) を用いて AD/HD 児・PDD 児・定型発達児の注意機能・反応抑制機能に関連する CPT 課題の非標的刺激出現時の脳活動について解析したところ、AD/HD 児でのみ、スイッチ試行の N200 成分振幅が有意に減衰していた。繰り返し試行の N200 成分については 3 群ともほぼ同等の振幅を呈していた。これは、AD/HD 児の反応抑制機能に関連した脳活動は直前の試行における反応遂行による影響を受けやすいことを示唆しており、我々の先行研究¹⁴⁾で示された AD/HD 児のスイッチ試行におけるお手つきエラー率の上昇が定型発達児よりも有意に大きいことに矛盾しない結果となっている。

反応抑制に成功した試行ではこの N200 成分振幅が増高することが健常成人被験者を対象にした実験で確認されている¹⁵⁾。おそらく繰り返し試行に比してスイッチ試行では反応傾向が強いため、反応抑制機能のリソースをより強く動員する必要があり、定型発達児と PDD 児ではこの処理が成功しやすいことが考えられる。一方 AD/HD 児では、直前の試行において反応遂行が行われない場合 (繰り返し試行) には反応抑制機能の動員が適切に行われるが、反応遂行が先行した場合 (スイッチ試行) には行動レベルでの反応抑制に成功している試行においても N200 振幅が明らかに減衰しており、反応抑制機能に関連する脳活動の賦活が障害されている可能性がある。

AD/HD の臨床症状評価のための SNAP-IV スコアでは、不注意と多動・衝動性の尺度が AD/HD 群で高い傾向をみとめたものの、AD/HD 群と PDD 群の間に統計学的有意差が認められなかった。これは本研究で対象と

なった PDD 児においても集中困難・行動抑制の問題が気づかれていることを示している。しかし、先述のとおり ERP による脳活動レベルでの比較を行った場合にはその差は歴然としており、AD/HD 児におけるスイッチ試行の N200 成分振幅の減衰は、障害特異性のある AD/HD-specific な脳活動の特性を抽出していると考えられた。

近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いて定型発達児と AD/HD 児の脳血流反応を比較した研究では、定型発達群で Go 条件に比して、反応抑制が必要となる NoGo 条件において Oxy-Hb 濃度が有意に高く、課題開始後まもなくより血流反応が起こっていたのに対し、AD/HD 群では Go 条件と NoGo 条件下での Oxy-Hb 血流反応に全く有意差を認めなかった。これは AD/HD をもつ小児が運動反応を抑制する行動を求められる条件でも前頭葉皮質の賦活反応性が低下している可能性を示唆しており、AD/HD の病態の中核的な障害と想定されている反応抑制機能の異常の基盤と関連する所見と考えられる。

AD/HD 児における MPH 投与前後の脳血流の変化を解析した研究においては、多動症状の改善が著しいケース群 (good-responders 群) において内側前頭葉皮質に相当する部位の Oxy-Hb 濃度が投与前に比して投与 2 週間後において有意に上昇していた。

MPH 投与下で CPT 課題施行中の脳血流変化を測定した研究は少ない。Rubia らは正答に報酬を与える CPT 施行中の fMRI 測定を行い、報酬の与えられた試行では MPH 投与後に腹内側前頭前野の活動が高まることを報告している¹⁶⁾。今回の我々の研究結果は

MPH 投与下での反応抑制時にも同様の部位（内側前頭前野）での血流賦活が観察されることを示している点が興味深い。しかも、この変化は多動・衝動性の改善が著しいケースでのみ観察されるということで、MPH の AD/HD 症状に対する治療効果と関連する脳活動の指標となる可能性がある。また、MPH 投与によって CPT 課題（100%条件）施行中の Oxy-Hb 濃度が non-responders 群において低下していたが、この Rubia らの研究¹⁶⁾で示されている MPH 投与下での脳活動低下領域（後頭葉・中側頭回）とは異なっている。MPH が無効な群に特異的な脳血流反応である可能性があり、今後も追試していく必要がある。

本研究全体の結果から、①AD/HD 児は直前の反応遂行によって容易に反応抑制機能の動員が障害されること、②脳活動レベルでは、N200 成分が反応抑制機能に関連した脳活動である可能性が高く、AD/HD 児ではスイッチ試行における振幅の減衰が認められたこと、さらに③反応抑制に伴う前頭葉の脳血流反応は AD/HD 児で低下しており、メチルフェニデートの投与によって多動・衝動性が改善したケースでは、主に前頭葉内側面に相当する領域での血流の改善が著しいことが認められた。視覚課題や NIRS 測定などについては特に小児にも取り組みやすいよう、戯画的な視覚刺激を採用し、NIRS プローブの装着時間の短縮が図られている。本研究で発達障害を持つ全ての被験者が課題を遂行できたことはこれらの課題・脳活動計測法の臨床応用への可能性の高さを示唆していると考えられる。

E. 結論

本研究では、AD/HD に特異的なお手つきエラーの特性や、CPT 課題施行中の ERP の解析から検出された脳活動の異常、NIRS 解析で認められた AD/HD 児の脳血流反応の異常など、反応抑制に関連した AD/HD 児の行動・脳活動の異常を抽出した。これらの所見はそれぞれ、AD/HD の診断における神経生理学的ツールや MPH 投与による臨床効果に関連する脳活動指標として応用できる可能性がある。

参考文献

- 1) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition*, American Psychiatric Press, Washington D, 1994.C
- 2) Yoshida Y., Uchiyama T. The clinical necessity for assessing attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) symptoms in children with high-functioning pervasive developmental disorder (PDD) *Eur Child Adolsc Psychiatry* 13:307-14. 2004.
- 3) Jensen VK., Larrieu JA., Mack KK. Differential diagnosis between attention-deficit/hyperactivity disorder and pervasive developmental disorder—not otherwise specified. *Clin Pediatr* 36: 555-61. 1997.
- 4) Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121: 65-94. 1997.
- 5) Corkum PV, Siegel LS. Is the continuous performance task a valuable research tool for use with children with attention deficit-hyperactivity disorder? *J Child Psychol*

Psychiatry 34: 1217-39.1993.

6) Smid HG, de Witte MR, Homminga I, van den Bosch RJ. Sustained and transient attention in the continuous performance task. *J Clin Exp Neuropsychol* 28: 859-83.2006.

7) Jonkman LM. The development of preparation, conflict monitoring and inhibition from early childhood to young adulthood; a Go/Nogo ERP study. *Brain Research* 1097,181-193. 2006.

8) Weber P, Lutschg J, Fahrenstich. Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy. *Dev Behav Pediatr* 26:105-111,2005.

9) Weber P, Lutschg J, Fahrenstich. Methylphenidate-induced changes in cerebral hemodynamics measured by functional near-infrared spectroscopy. *J Child Neurol* 22: 812-817.

10) Negoro H., Sawada M., Iida J., Ota T., Tanaka S., Kishimoto T. Prefrontal dysfunction in attention-deficit /hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Psychiatry Hum Dev* [Epub ahead of print] 2009.

11) 水谷勉、尾崎久記、篠田晴男、軍司敦子. 脳血流から見た連続遂行課題時の運動制御課程-異なる提示確率での標的刺激による検討-. 「臨床神経生理」 35 : 137-144,2007.

12) Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Aenold LE, Conners CK, Abikoff HB, Clevenger W, Davies M, Elliot GR, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, Jensen PS, March JS,

Newcorn JH, Owens EB, Pelham WE, Schiller E, Severe JB, Simpson S, Vitiello B, Wells K, Wigal T, Wu M. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 40:168-79, 2001.

13) Matsuda G, Hiraki K. Sustained decrease in oxygenated hemoglobin during video games in the dorsal prefrontal cortex: A NIRS study of children. *NeuroImage* 29: 706-711,2006.

14) Inoue Y, Inagaki M, Gunji A, Furushima W, Kaga M. Response Switching Process in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder on the Novel Continuous Performance Test. *Dev Med Child Neurol* 50:462-466, 2008.

15) Schmajuk M., Liotti M., Busse L., Woldorff M.G., Electrophysiological activity underlying inhibitory control process in normal adults. *Neuropsychologia* 44:384-395.2006.

16) Rubia K., Halari R., Cubillo A., Mohammad AM., Brammer M., Taylor E. Methylphenidate normalizes activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology* 57:640-652. 2009.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 井上祐紀, 稲垣真澄, 軍司敦子, 小久保奈緒美, 加我牧子. 注意欠陥/多動性障害の反応抑制機能に関する研究 第一報 視覚性オドボール課題における非標的刺激性 P300 の検討. *脳と発達* 39: 263-267, 2007.

- 2) 井上祐紀、加我牧子. メチルフェニデート投与における注意機能の変化. 臨床脳波 49 : 299-304, 2007.
- 3) 加我牧子, 稲垣真澄:LD(学習障害). 小児看護 30 : 1262-1266, 2007.
- 4) 稲垣真澄, 羽鳥誉之, 井上祐紀, 加我牧子:発達障害のモダリティ別事象関連電位:自閉症スペクトラムにおける特徴. 臨床脳波 49: 12-17, 2007.
- 5) Inoue Y, Inagaki M, Gunji A, Furushima W, Kaga M. Response Switching Process in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder on the Novel Continuous Performance Test. *Dev Med Child Neurol* 50:462-466, 2008.
- 6) 稲垣真澄, 井上祐紀. ADHDにおける事象関連電位(1). 臨床脳波 50: 696-701, 2008.
- 7) 井上祐紀, 稲垣真澄. ADHDにおける事象関連電位(2). 臨床脳波 50 : 758-762, 2008.
- 8) 加我牧子. 最近注目されている発達障害. 小児科臨床 61:2335-2336, 2008.
- 9) 田中恭子, 加我牧子. 社会性と対人認知の発達と変貌 乳幼児期からの精神発達とその生物学的基盤 中根晃, 牛島定信, 村瀬嘉代子編 詳細子どもと思春期の精神医学 pp. 30-36, 金剛出版 2008.
- 10) 加我牧子, 稲垣真澄. 発達障害 有馬正高監修 加我牧子, 稲垣真澄編 小児神経学 pp. 422-424. 診断と治療社 2008.
- 11) 軍司敦子, 加我牧子. 自閉症の非侵襲的脳機能検査 有馬正高監修 加我牧子, 稲垣真澄編 小児神経学 pp. 506-507, 診断と治療社 2008.
- スイッチング機能の客観的評価: ADHD児の特徴. 第18回小児脳機能研究会, (2007. 11. 21.) 宇都宮市.
- 12) 加我牧子, 藤田英樹, 矢田部清美, 稲垣真澄. 広汎性発達障害の疫学に関する研究. 精神保健研究 2009. in press.
- 13) Atsuko Gunji, Masumi Inagaki, Yuki Inoue, Yasuyuki Takeshima, Makiko Kaga. Event-related potentials of self-face recognition in children with pervasive developmental disorders. *Brain Dev* 31 : 139-47. 2009.
- 14) Wakana Furushima, Masumi Inagaki, Atsuko Gunji, Yuki Inoue, Makiko Kaga, Shuki Mizutani. Early signs of visual perception and evoked potentials in radiologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *J Child Neurol* 24:927-935. 2009.
- 15) 井上祐紀 稲垣真澄. 誘発電位の再評価 2:発達障害児における聴性脳幹反応(ABR)の知見を中心に 「臨床脳波」印刷中

2. 学会発表

- 1) 井上祐紀、稲垣真澄、軍司敦子、古島わかかな、加我牧. ADHD児における反応-抑制スイッチングの障害とメチルフェニデートの効果. 第37回日本神経精神薬理学会, (2007. 7. 11-13), 札幌市.
- 2) 井上祐紀、軍司敦子、稲垣真澄、加我牧子. AD/HD児の「反応-抑制スイッチング機能」-行動指標と事象関連電位による解析-. 第48回日本児童青年精神医学会 (2007. 10. 30.-11. 1.), 盛岡市.
- 3) 井上祐紀、稲垣真澄、軍司敦子、古島わかかな、加我牧子. 小児における反応-抑制
- 4) 井上祐紀, 稲垣真澄, 軍司敦子, 篠田晴男, 加我牧子. 近赤外線スペクトロスコピーを用いたAD/HD児の反応抑制機能評価. 第

50 回日本小児神経学会総会 (2008. 5. 28-31)
東京・台場

5) 井上祐紀 軍司敦子 稲垣真澄 加我牧子.
学会 学術集会 (2009.4.19) 奈良・奈良県
文化会館

6) 井上祐紀 稲垣真澄. AD/HD 児の抑制系機
能障害-非侵襲的脳機能研究-第 51 回日本小
児神経学会総会 夜間集会 4-3 (2009. 5. 29)
米子・米子コンベンションセンター

7) 井上祐紀 小澤浩 木実谷哲史 崎原こ
とえ 篠田晴男 稲垣真澄. AD/HD 児へのメ
チルフェニデート徐放錠投与による脳血流動
態の変化-可搬型多チャンネル NIRS による解
析-第 50 回日本児童青年精神医学会総会
(2009. 10. 1) 国立京都国際会館

8) 井上祐紀. 発達障害児の二次的な障害・併
存障害の臨床第 35 回日本行動療法学会 日
本行動療法士会企画シンポジウム
(2009. 10. 13) 幕張・幕張メッセ

AD/HD 児の反応スイッチング機能の異常-事
象関連電位による解析-第 112 回日本小児科

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

H. 研究協力者

井上祐紀, 稲垣真澄, 軍司敦子, 古島わ
かな:

国立精神・神経センター精神保健研究